

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Горчакової Надії Олександрівни
на дисертаційну роботу Харапонової Олени Борисівни
«Визначення впливу психомоторного стимулятора сиднокарба при
повторних застосуваннях на стан міокарда щурів»,
представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.550.01 при
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія**

Актуальність теми. Актуальність наукових досліджень в галузі створення принципово нових підходів до проведення доклінічних експериментальних досліджень та фармакотерапії психічних розладів визначається високою частотою розповсюдження психічних захворювань та порушень адаптації у всіх соціальних шарах і вікових групах населення та відповідно пошуком методів їх лікування та корекції.

Дисертаційна робота Харапонової Олени Борисівни присвячена актуальній проблемі фармакології, а саме, розробці адекватної патогенетично обґрунтованої психофармакотерапії за участю психостимуляторів. На сьогодні відомо, що поряд зі специфічним для психоактивних речовин розвитком синдрому залежності, існує побічний вплив препаратів, що характеризується ураженням різних органів і систем організму. Дослідження регуляторних ключових механізмів розвитку кардіотоксичних ефектів при застосуванні психомоторних стимуляторів залишається перспективною і актуальною проблемою експериментальної фармакології. Особливо це стає актуальним сучасно, коли зростає кількість пацієнтів, що зловживають психоактивними речовинами і, як відомо, різко зростає серед них доля серцево-судинних (токсична кардіоміопатія) і цереброваскулярних захворювань. Незважаючи на те, що синдокарб не зареєстрований в Україні, його ефект на центральну

нервову систему подібний амфетаміну. Його рекомендують для лікування посттравматичних стресових розладів, включаючи бойові ушкодження. Крім того, синдокарб розповсюджують незаконним шляхом серед осіб, що зловживають психотропними речовинами. Тому дослідження впливу синдокарбу на психічну діяльність, а також визначення при його прийомі небажаних реакцій на життєвоважливі органи представляється необхідним.

Тому дисертація Харапонової О.Б., в якій проведено експериментально порівняльні дослідження не тільки механізмів впливу на серцевий м'яз щурів синдокарбу в умовах двотижневого застосування, а й запропоновані умови корекції синдокарб-індукованих кардіотропних ефектів відомими групами нейротропних фармакопрепаратів, є необхідною і актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Науково-дослідного інституту «Медико-біологічних проблем» ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» в межах наукових тем «Виявлення взаємовідносин безумовно-рефлекторної активності та функціонування індивідуальних тимчасових нервових реакцій у тварин» (№ держреєстрації 0111U000895) і «Розробка способів моделювання патологічних станів (дисліпідемія, гіпопротеїнемія, гіпер- та гіпомнезія) організму» (№ держреєстрації 0114U001288).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформованих в дисертації, достовірність, новизна. Дисертація Харапонової О.Б. побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, в якому подаються відомості про результати, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної в роботі літератури включає 302 найменування (190 – кирилицею, 112 – латиницею). У вступі містяться всі необхідні дані щодо загальної характеристики дисертації - її актуальність, мета, задачі дослідження, наукова новизна, практичне значення роботи, апробація, публікації.

Огляд літератури містить 2 підрозділи. Огляд літератури присвячений фармакологічним ефектам психомоторних стимуляторів та способам фармакотерапії залежності від психоактивних речовин і дає досить детальне викладення сучасних уявлень про фармакологічні ефекти психомоторних стимуляторів. Автор докладно розглядає відомі на цей час дані про молекулярні і метаболічні зміни в організмі і засоби фармакотерапії залежності від психоактивних речовин.

Розділ «Матеріали та методи досліджень» написано досить стисло, але докладно. Дослідження проведені на 374 білих статевозрілих нелінійних щурах, масою 180-230 г, що утримувались у віварії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Робота з тваринами проводилась згідно з вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 № 3447-IV) зі змінами згідно із Законом від 15.12.2009 № 1759-VI, а також вимог комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України» (протокол від 16.05.2017 № 2).

В роботі використані сучасні методи фармакологічних, морфологічних, електрокардіографічних, морфометричних, поведінкових (фізіологічних) та гістохімічних досліджень. Детально представлені контрольні та дослідні групи. Отримані результати статистично проаналізовані з застосуванням сучасних методів оцінки.

Результати власних досліджень викладені в одному розділі і дев'яти підрозділах. У розділі 3 наводяться дані про зміни структури міокарда під впливом провідних груп нейротропних засобів в умовах двотижневого введення сиднокарбу. У підрозділі 3.1 представлені нові експериментальні дані з впливу повторного 14-тижневого застосування сиднокарбу на баланс біогенних моноамінів і структуру міокарда, зміни вмісту катехоламінів та ванілілмигдалевої кислоти у крові та міокарді щурів. Дисертант в крові та

міокарді визначала баланс катехоламінів (норадреналін, дофамін), серотоніну (що виконує нейромедіаторні та регуляторні функції), амінокислот (тирозин і фенілаланін) та метаболіту катехоламінів (ванілілмигдальну кислоту). Під впливом сиднокарбу спостерігали збільшення вмісту норадреналіну в сироватці крові з 3 по 14 добу, вміст дофаміну на 3-ю добу падав, потім до 14-ї доби підвищувався. Концентрація серотоніну на 3, 7 добу зростала, на 14 – не визначалася. Рівень амінокислот не змінювався, вміст ванілілмигдальної кислоти спочатку знизився, на 7 і 14 добу не визначався. В міокарді вміст норадреналіну підвищувався на 3,7 день, зменшувався на 14 день. Вміст дофаміну в міокарді був знижений протягом всього дослідження до 14 доби, коли він підвищився. Вміст ванілілмигдальної кислоти збільшився на 3 добу, в інші періоди не змінився.

Далі автор описує власні дані про вплив сиднокарбу на показники біоелектричної активності та зміни морфологічної картини серцевого м'яза щурів, а також поведінкові реакції експериментальних тварин під час повторного введення сиднокарбу. За даними ЕКГ при повторному введенні посилилася біоелектрична активність міокарда. За морфологічними дослідженнями показано, що головною патогенетичною ланкою кардіотоксичної дії сиднокарбу була вазодилатація, пошкодження кардіоміоцитів на ультраструктурному рівні. Кардіотоксична дія сиднокарбу протягом 14 діб характеризувалася локальною фрагментацією міофібрил, зниженням оксифілії кардіоміоцитів, наростаючою активацією ЛДГ та пригніченням СДГ, НАН-Н-ДГ. Зміни профілю ензимів, що забезпечують перебіг АТФ в кардіоміоцитах, мали лінійний характер з підйомом ЛДГ. Це характерно для анаеробних умов, коли відбувається падіння активності компонентів дихального ланцюга, що пояснює дефіцит кінцевого акцептору електронів.

У підрозділі 3.2 представлені результати експериментів по впливу провідних груп нейротропних засобів на структуру міокарда білих щурів в умовах двотижневого введення сиднокарбу.

Надалі надані результати змін морфологічної будови та активності ферментів енергообміну серцевого м'яза щурів (лактатдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази та інші) під час 14-добового введення сиднокарбу. Визначено вплив амітриптиліну, ноотропних засобів та налоксону на структуру і активність дегідрогеназ в той же період.

Нейролептики (в дозах, які блокують вияви психотичних розладів, викликаних синдокарбом), посилюють дилатаційну вазопатію коронарних судин, збільшують частку кардіоміоцитів з гіпоксифілією, ступінь активації ЛДГ і гіпоксії міокарду з появою осередків некрозу з лейкоцитарною інфільтрацією та проліферацією фібробластів. Зазначені ефекти за вираженістю розташовуються в послідовності дроперидол > галоперидол > сульпірид. Антидепресант амітриптилін, аргінін -вазопресин та його аналог 2Г-ДГА – АВП уповільнюють розвиток кардіотоксичної дії сиднокарбу з подальшим зростанням ступеня вазодилатаційних явищ гіпоксії, стійкої гідратації та розшарування міокарда, деструкції як самих кардіоміоцитів, так і стінок коронарних судин. Пірацетам, єдиний із вивчених нейротропних фармакопрепаратів, блокує кардіотоксичні явища, які викликають повторні введення сиднокарбу. Блокатор опіатних рецепторів налоксон на 7-14 добу спостережень підсилює кардіотоксичні властивості сиднокарбу, викликаючи істотне зростання: гемостазу, ендотеліальної альтерації, появу внутрішньосудинного гемолізу, поширення зони ішемії на ендотеліоцитах, деструкцію ультраструктурних елементів та гіпоксифілію кардіоміоцитів, появу у третини обстежених щурів локальних некрозів міокарду. На відміну від інших лікарських засобів, за сукупного застосування сиднокарбу і налоксону відсутні явища дилатаційної вазопатії та превалює пригнічення активності НАД-Н-ДГ.

У заключному розділі 4 «Обговорення отриманих результатів» Харапонова Олена Борисівна на 20 сторінках досить глибоко аналізує та узагальнює отримані експериментальні результати дослідження, порівнює їх з сучасними даними літератури; логічно підводить підсумок проведених дослідів і обґрунтовано робить висновки роботи.

Робота завершується висновками, в яких дисертантка логічно узагальнює фактичні результати. Висновки відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло і конкретно.

Список використаної літератури наведено на 35 сторінках, оформлено за чинними вимогами, містить 302 джерела. 60% цитованих робіт датовано останніми 10 роками, що підкреслює обізнаність автора до сучасного стану проблеми.

Узагальнення автором даних літератури дозволяє висвітлити ще не вирішені науково-практичні проблеми, чітко сформулювати мету та завдання дисертаційного дослідження. Об'єкт і предмет дослідження О.Б. Харапоновою обрані вдало, планування дослідів, послідовність експериментальних досліджень, методи, що використані, цілком адекватні поставленим задачам. Зроблені автором висновки логічно витікають з наведених результатів, оскільки базуються на достатній кількості експериментів, конкретній статистичній обробці та професійній інтерпретації результатів. Все це свідчить про обґрунтованість наукових положень, висунутих дисертанткою і дозволяє вважати, що отримані висновки є доцільними в експериментальній фармакології.

Наукова новизна отриманих результатів.

Новизна одержаних результатів не викликає сумніву. Дисертантка переконливо довела, що негативний вплив повторного застосування сиднокарбу на стан міокарду щурів починається з перших введень психоактивних речовин і проявляється у зміні стану судин мікроциркулярного русла. Велике значення має встановлення механізмів розвитку кардіотоксичності при повторному введенні сиднокарбу.

Вперше виявлено, особливістю порушення балансу і регуляторних функцій кахетоламінів та механізмів формування кардіотоксичності є поєднання дилатаційної вазопатії з циркулярною гіпоксією міокарда, що проявляється як активація ферменту лактатдегідрогеназа при паралельному

пригнічені кисневозалежних сукцинатдегідрогенази, НАД-Н-ДГ-НАДН-дегідрогенази у кардіоміоцитах.

Вперше показано, що нейролептичні лікарські засоби, які найбільш ефективно блокують поведінкові розлади, водночас максимально посилюють патологічні зміни міокарда, що були спричинені повторним застосуванням сиднокарбу.

Таким чином, рецензована робота вносить вагомий вклад у розв'язання задачі встановлення механізмів формування кардіотропного ефекту повторних введень психомоторного стимулятора сиднокарба та можливості запобігання проявів цієї дії нейротропними речовинами, що блокують психічні розлади, викликані психомоторним стимулятором. Доречними є запатентовані результати з формування еквівалентного психотичного стану у тварин та інші, що підкреслюють наукову новизну дисертаційної роботи.

Практичне значення отриманих результатів і рекомендацій щодо їх використання. Отримані в дисертації експериментальні дані насамперед демонструють надзвичайно важливу річ – характер морфологічних та морфометричних змін моноамінергічних механізмів і реакцій енергообміну у міокарді щурів під час повторного введення сиднокарбу.

Вагомим внеском у практичну фармакологію є визначення дії психотропних засобів (нейролептиків: галоперидолу, дроперидолу та сульпіриду; антидепресанта – меліпраміна; ноотропних лікарських засобів: пірацетаму, вазопресину та його аналога 2Г-ДГА-АВП) на кардіопротекторну дію налоксона, блокатора опіатних рецепторів досліджуваного психостимулятора. Дисертант є співавтором 6 заявок на патент України. Рівень впровадження є достатнім для кандидатської дисертації.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих роботах. За темою дисертації опубліковано 25 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових наукових виданнях України, 3 статті у зарубіжних виданнях та 7 тез у матеріалах міжнародних і вітчизняних конференцій, з'їздів; 2 монографії, 6

патентів України. Представлені в дисертаційній роботі матеріали адекватно відображені в авторефераті за змістом і структурою.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації і автореферату.

Тексти дисертації та автореферату викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Оформлення дисертації та автореферату в цілому відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрацій, посилань на джерела літератури. Проте виникли зауваження та запитання.

1. У тексті дисертації та автореферату зустрічаються мовні помилки та фразеологічні неточності.

2. Бажано більш детально розкрити механізми з уповільнюючого розвитку кардіотоксичної дії сиднокарбу амітриптиліном, аргінін-вазопресином та його циклічним аналогом 2Г-ДГА-АВП (дигліцин-дезгліцинамідом-аргінін-вазопресином).

3. В авторефераті на рис.3 наведено фотографію препарату міокарду щурів на фоні корекції дроперидолом на 14 добу експерименту, проте немає препарату мозку контрольної тварини, що зменшує наочність порівняння.

Незважаючи на те, що головні результати роботи, отримані при дослідженнях, висвітлені в дисертації, виникло кілька питань, на які хотілося б почути відповідь.

1. Чи проводився аналіз кореляції отриманих експериментальних даних на моделі стійкого патологічного стану мозку у щурів при вивченні фармакологічної активності та проявів кардіотоксичності, що викликає сиднокарб?
2. Як Ви пояснюєте те, що ефект дії блокатора опіатних рецепторів налоксону не пов'язаний зі станом судин мікроциркулярного русла, а виявляється у великих коронарних судинах, енергообміні та архітектурі міокарду?

3. Як ви пояснюєте те, що під час оцінювання основних параметрів мікроциркулярного русла й аналізі ультраструктурних характеристик кардіоміоцитів на 3 добу після початку моделювання психотичних розладів, дилатація артеріол і венул не супроводжувалась морфологічними змінами кардіоміоцитів ішемічного характеру?

Ці зауваження і запитання не зменшують досить високу оцінку дисертаційної роботи Харапонової Олени Борисівни, у якій наведено важливі для фармакології результати, а висновки відповідають задачам дослідження та ґрунтуються на об'єктивних даних.

Висновок про відповідність дисертації представленим вимогам.

Дисертаційна робота Харапонової Олени Борисівни «Визначення впливу психомоторного стимулятора сиднокарба при повторних застосуваннях на стан міокарда щурів» є закінченою науковою працею, що виконана на хорошому методичному рівні із застосуванням сучасних методів на достатній кількості твариню

Робота має наукову новизну, тому що присвячена встановленню проявів кардіотоксичного ефекту сиднокарбу, механізмам його формування та взаємодії з іншими нейротропними засобами, які можуть мати синергічну або антагоністичну дію.

Практичне значення отриманих результатів пов'язано з встановленням механізмів розвитку токсичної кардіоміопатії під впливом сиднокарбу та виявленню лікарських нейротропних засобів, що можуть запобігати небажаним явищам.

Таким чином, за актуальністю, високим методичним рівнем, обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, їх вірогідністю, обґрунтованістю висновків, дисертаційна робота Харапонової Олени Борисівни «Визначення впливу психомоторного стимулятора сиднокарба при повторних застосуваннях на стан міокарда щурів», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія є

самостійним, завершеним науковим експериментальним дослідженням і відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами), які ставляться до кандидатських дисертацій, а її автор Харапонова Олена Борисівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент,
професор кафедри фармакології
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

